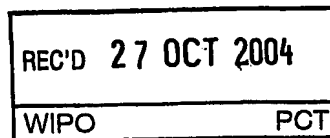


07. 10. 2004

PCT/EP2004/051230



# Ministero delle Attività Produttive

*Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività*

*Ufficio Italiano Brevetti e Marchi*

*Ufficio G2*



**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:  
Invenzione Industriale N° MI 2003 A 001300 del 26.06.2003**

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

Roma, li..... 20 10 2004

IL FUNZIONARIO

D.ssa Paola DI CINTIO

*Paola Di Cintio*

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

## AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO



## A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione MEDIOLANUM PHARMACEUTICALS LIMITED N.G.  
 Residenza DUBLINO/IE codice IE6382130B  
 2) Denominazione \_\_\_\_\_  
 Residenza \_\_\_\_\_ codice \_\_\_\_\_

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Dr.ssa Gemma Gervasi ed altri cod. fiscale \_\_\_\_\_  
 denominazione studio di appartenenza Notarbartolo & Gervasi S.p.A.  
 via C.so di Porta Vittoria n. 9 città Milano cap 20122 (prov) MI

## C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ città \_\_\_\_\_ cap \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

## D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) A61K gruppo/sottogruppo \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Impianti sottocutanei contenenti principi attivi ad attività analgesica narcotica

## ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

N° PROTOCOLLO \_\_\_\_\_

## E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) MAURIAC Patrice 3) \_\_\_\_\_  
 2) MARION Pierre 4) \_\_\_\_\_

## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato  
S/R

1) nessuna \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 2) \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

## SCIoglimento RISERVE

Data

N° Protocollo

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

## G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

nessuna



## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) 1 PROV n. pag. 14 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) ....  
 Doc. 2) 1 PROV n. tav. 03 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) .....  
 Doc. 3) 1 RIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale .....  
 Doc. 4) 0 RIS designazione inventore .....  
 Doc. 5) 0 RIS documenti di priorità con traduzione in italiano .....  
 Doc. 6) 0 RIS autorizzazione o atto di cessione .....  
 Doc. 7) 0 nominativo completo del richiedente

## SCIoglimento RISERVE

Data

N° Protocollo

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 confronto singole priorità  
 \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

8) attestati di versamento, totale Euro

Centoottantotto/51

obbligatorio

COMPILATO IL 26/06/2003

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Gemma Gervasi

CONTINUA SI/NO NO

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO

SI

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO

MILANO

codice 1815

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2003A 001300

Reg. A.

L'anno

DUEMILATRE

, il giorno

VENTISEI

, del mese di

GIUGNO

Il(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda corredata di n.

00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE



L'UFFICIALE ROGANTE

G. SURACI

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI2003A 001300

REG. A

DATA DI DEPOSITO

26/06/2003

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ / / / /

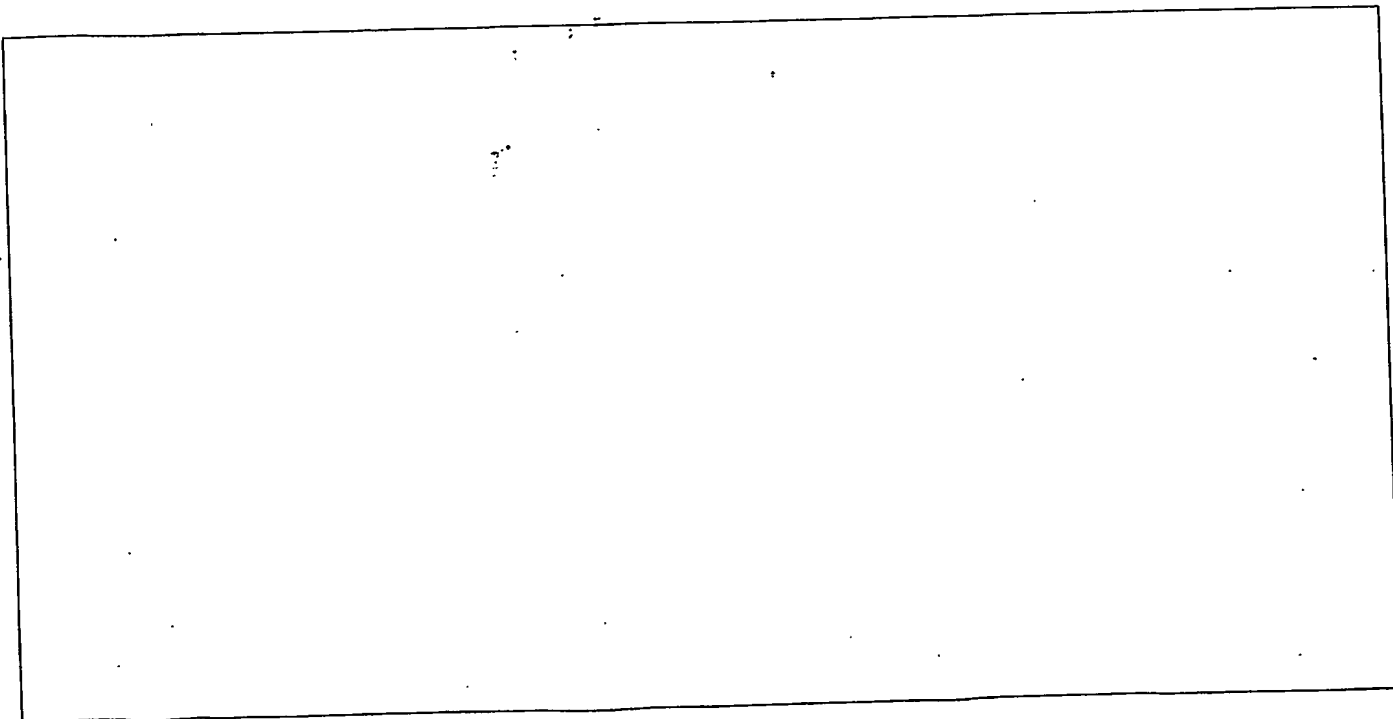
D. TITOLO  
Impianti sottocutanei contenenti principi attivi ad attivita' analge-  
sica narcotica

## L. RIASSUNTO

Si descrivono composizioni per impianti sottocutanei contenenti alme-  
no un principio attivo ad attivita' analgesica narcotica in associa-  
zione con acido polilattico-glicolico (PLGA), impianti sottocutanei  
ottenuti da tali composizioni per il trattamento dell'osteoporosi,  
ed il processo di preparazione di detti impianti.



## M. DISEGNO



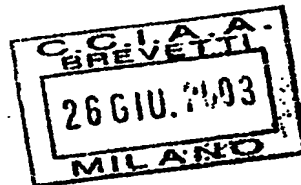
Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

"IMPIANTI SOTTOCUTANEI CONTENENTI PRINCIPI ATTIVI AD  
ATTIVITA' ANALGESICA NARCOTICA"

A nome di: MEDIOLANUM PHARMACEUTICALS LIMITED

con sede in: DUBLINO / IE

Inventori designati: MAURIAC Patrice, MARION Pierre



\*\*\*

**2003A001300**

### **CAMPO DELL'INVENZIONE**

La presente invenzione riguarda composizioni per impianti sottocutanei contenenti principi attivi ad attività analgesica narcotica, impianti sottocutanei ottenuti da tali composizioni e processi di preparazione dei suddetti impianti sottocutanei.

### **STATO DELLA TECNICA**

Gli oppiacei in genere quali la morfina derivati dal papavero da oppio hanno proprietà analgesiche molto potenti e sono stati ampiamente impiegati in anestesia e nel trattamento del dolore, nei casi in cui il dolore è molto elevato.

In aggiunta agli oppiacei di origine naturale sono stati sintetizzati molti composti non aventi struttura morfina simile ma con proprietà analgesiche narcotiche simile ai morfinani pur avendo struttura chimica assai differente. Tra questi citiamo ad esempio le fenilpiperidine ed in particolare il fentanile ed i suoi congeneri quali ad esempio il sufentanil, alfentanil, lofentanil, carfentanil, remifentanil, che sono molto più potenti della stessa morfina.

Allo stato attuale la via di somministrazione più utilizzata è ancora la via

orale , anche se gli oppiacei possono essere somministrati per infusione per via endovena, (Sholz et al.1996 Clin.Pharmacokinet **31**: 275 –292) mediante somministrazione epidurale o intratecale (Vercauteren et al 1998 Anaesthesia **53**:1022-1027; Stephens 1997Am. Fam. Physician **56**: 463-470, per via transdermica mediante cerotto transdermico (US4,588,580) o mediante iniezione sottocutanea (Paix et al 1995 Pain **63**: 263-269).

La somministrazione orale presenta però alcuni svantaggi, dal momento che molti pazienti gravemente ammalati non possono più assumere tale farmaco per via orale per una varietà di motivi quali ad esempio la difficoltà a trangugiare oppure la presenza di ostruzioni a livello gastrointestinale. Inoltre la somministrazione orale a lungo termine comporta la somministrazione di molteplici pillole o compresse molte volte al giorno in altre parole uno schema di dosaggio spesso associato a scarsa compliance da parte del paziente.

D'altronde anche la somministrazione parenterale presenta una serie di inconvenienti. Infatti molti pazienti affetti da dolori o malattie di tipo cronico richiedono trattamenti con oppioidi a lungo termine ed in grande quantità ad esempio per mesi giorni ed anni e nella maggior parte dei casi per il tempo che rimane della loro vita. Inoltre molti pazienti a causa del progredire della malattia causa di tale dolore richiedono dosi sempre più massicce di oppiacei al fine di controllarlo. Pertanto per fornire un trattamento del dolore ad alto dosaggio di oppiacei si rende necessaria la somministrazione continua e per lunga durata usualmente per mezzo di pompe ad infusione esterne. Allo scopo di consentire una sufficiente

comodità e mobilità al paziente le pompe per infusione devono essere di dimensioni limitate e ciò limita il volume di farmaco che può essere contenuto al suo interno. Quando gli oppiacei sono somministrati per lunghi periodi di tempo la dimensione limitata del serbatoio di farmaco, comporta che tali pompe debbano essere ricaricate.

In WO 00/5475 si descrivono dei dispositivi per il trattamento del dolore impiantabili nel paziente contenenti fentanile o un congenere del fentanile. Anche se tale anteriorità prevede che tali dispositivi possano essere dei sistemi in cui il principio attivo viene rilasciato in maniera diffusiva e si trova disperso in una matrice anche di tipo biodegradabile, tuttavia gli unici dispositivi effettivamente descritti in tale documento sono in realtà dei dispositivi impiantabili costituiti da cateteri oppure da pompe osmotiche in cui il principio attivo è disciolto in un solvente in genere acqua. Questi tipi di dispositivi oltre a soffrire dei suddetti inconvenienti già evidenziati per le pompe ad infusione esterne, ovvero le limitate dimensioni del dispositivo, che comporta la frequenti sostituzione dell'impianto, creando non pochi problemi associati al fatto che si deve inserire all'interno del corpo del paziente un impianto non bioassorbibile in genere metallico che può comportare dei problemi di rigetto da parte del paziente.

Era sentita pertanto l'esigenza di disporre di un sistema che non comportasse i suddetti inconvenienti.

### **SOMMARIO DELL'INVENZIONE**

La Richiedente ha ora inaspettatamente trovato che è possibile risolvere gli inconvenienti dello stato della tecnica con gli impianti sottocutanei

oggetto della presente invenzione.

Tali impianti sottocutanei sono ottenuti da composizioni contenenti almeno un principio attivo analgesico narcotico in associazione con acido polilattico-glicolico.

Ulteriore oggetto della presente invenzione è un processo per preparare gli impianti sottocutanei oggetto dell'invenzione comprendente i seguenti stadi:

- a) un principio attivo ad attività narcotica analgesica viene miscelato a secco con PLGA,
- b) la miscela proveniente dallo stadio (a) viene sottoposta ad eventuale granulazione adoperando la minima quantità di solvente,
- c) la miscela proveniente da (a) viene estrusa ed eventualmente tagliata e sterilizzata.

#### DESCRIZIONE DELLE FIGURE

La figura 1A rappresenta una foto (100x75mm) al microscopio ottico Zeiss (model Stemi 2000C) ingrandita (150X) della sezione trasversale dell'impianto sottocutaneo oggetto dell'invenzione e preparato come descritto nell'Esempio 1.

La figura 1B rappresenta il diagramma di rilascio del principio attivo dall'impianto sottocutaneo, preparato come descritto nell'Esempio 1, dove in ascissa si riporta il tempo in giorni, mentre in ordinate si riporta il rilascio totale di principio attivo.

La figura 2 rappresenta il diagramma di rilascio del principio attivo dall'impianto sottocutaneo, preparato come descritto nell'Esempio 1, dove in ascissa si riporta il tempo in giorni, mentre in ordinate si riporta il



rilascio totale di principio attivo.

### **DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE**

Le particelle di principio attivo negli impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione possono avere "dimensioni estremamente eterogenee" dove per dimensioni estremamente omogenee si intende che le particelle del farmaco presentano dimensioni che variano in un ampio intervallo preferibilmente variano da 1 e 60  $\mu\text{m}$ , oppure possono avere dimensioni più omogenee. Ciò che è importante e critico per i buoni risultati conseguiti con gli impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione è che vengono preparati mediante estrusione di una miscela a secco di principio attivo e di PLGA o tutt'al più vengono preparati per estrusione di una miscela che ha conseguito granulazione nella minima quantità di solvente.

In ogni caso, il principio attivo prima dell'estrusione per favorire l'inglobamento del principio attivo nella matrice polimerica non è stato previamente solubilizzato in un solvente contenente PLGA. In particolare la Richiedente ha sorprendentemente trovato che con l'impianto sottocutaneo oggetto dell'invenzione è possibile avere un rilascio del farmaco di tipo trifasico, ovvero un primo stadio in cui il principio attivo viene rilasciato in quanto diffonde dal PLGA, il secondo stadio in cui il principio attivo viene rilasciato in quanto il PLGA rigonfia ed infine il terzo stadio in cui il principio attivo viene rilasciato per il fatto che il PLGA si degrada.

Per "farmaci ad attività narcotica analgesica" si intende la morfina i morfinani ovvero i composti avente struttura chimica simile a quella della



morfina e ad attività simile a quella della morfina, ovvero agonisti dei recettori  $\mu$  e i composti ad attività dello stesso tipo di quella morfinica anch'essi agonisti dei recettori  $\mu$ , ma appartenenti alla classe delle fenilpiperidine. (Goodman & Gilman's "The pharmacological basis of therapeutics " Ninth Edition Chapter 23 pagg.521-555).

I morfinani sono preferibilmente scelti tra levorfanolo ed etorfina.

Tra la classe delle fenilpiperidine agoniste dei recettori  $\mu$ , preferibilmente le composizioni oggetto della presente invenzione contengono almeno un principio attivo scelto nella classe costituita da meperidina, fentanile e relativi sali farmaceuticamente accettabili e congeneri del fentanile quali ad esempio sufentanil, alfentanil, lofentail, carfentanil, remifentanil e loro sali farmaceuticamente accettabili.

Secondo una forma di realizzazione particolarmente preferita le composizioni oggetto della presente invenzione contengono in particolare come principio attivo il fentanil citrato.

Il PLGA utilizzato nelle composizioni oggetto della presente invenzione presenta peso molecolare medio compreso tra 50.000 e 150.000

Secondo una soluzione particolarmente preferita il PLGA impiegato per la presente invenzione ha un rapporto molare di unità di acido lattico/acido glicolico compreso tra 50/50 e 60/40 e peso molecolare compreso tra 50.000 e 100.000.

Il principio attivo è contenuto nelle composizioni per impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione in concentrazioni preferibilmente comprese tra 20 e 50% ancor più preferibilmente tra 30 e 40% ed il PLGA in concentrazioni comprese tra 80 e 50% in peso ancor più

preferibilmente tra 70 e 60% in peso.

Gli impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione rilasciano il farmaco in periodi di tempo di almeno 1 mese, preferibilmente tra 1. e 6 mesi.

Con questo sistema si possono evitare i problemi dei sistemi di rilascio sottocutanei noti dallo stato della tecnica, inoltre si mantiene basso il livello del dolore consentendo quindi la somministrazione del narcotico analgesico per le vie tradizionali quali la via orale (quando ciò è possibile) o la via parenterale solo nella fase acuta del dolore.

Nel processo oggetto della presente invenzione lo stadio (b) ovvero la granulazione della miscela proveniente dallo stadio (a) viene effettuato solamente nel caso la successiva estrusione o stadio (c) del processo dell'invenzione venga effettuata in un estrusore a vite.

Se invece l'estrusione viene effettuato in un estrusore a pistone, questo stadio non è più necessario.

La granulazione viene in ogni caso effettuata con le procedure di tipo convenzionali, con attrezzature note in tecnica farmaceutica e con il quantitativo minimo di solvente, che nello specifico è preferibilmente l'etanolo.

Gli impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione hanno un diametro preferibilmente compreso tra 1,0 e 1,7 mm più preferibilmente tra 1,3 e 1,5 mm ed una lunghezza compresa tra 10 e 30 mm più preferibilmente tra 15 e 24 mm.

La temperatura di estrusione nel processo di preparazione degli impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione è preferibilmente

compresa tra 100 e 110°C.

Si riportano a scopo illustrativo, ma non limitativo gli impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione.

### ESEMPIO 1

Il fentanil citrato (25% in peso sul peso totale della composizione) avente le seguenti caratteristiche:

- contenuto in acqua residuo : 0,1%,
- acetone 1300 ppm ,
- cicloesano <100 ppm ,
- toluene <100 ppm ,
- purezza 99,6%
- distribuzione granulometrica 1-60µm,

è stato miscelato intimamente con PLGA (75% in peso sul peso totale della composizione, avente le seguenti caratteristiche:

- viscosità inerente 0.56dl/g misurata a 25°C in cloroformio (c=0,1g/dl),
- viscosità inerente 0,50 dl/g misurata a 25°C in cloroformio (c=0,5g/dl)
- Tg: 39,6°C

La miscela in polvere è stata quindi estrusa a 105 °C. L'estruso ottenuto (1,5 mm di diametro) è stato quindi tagliato ad una lunghezza di 18 mm, dando luogo a 40 mg di un deposito cilindrico, contenente 11,2 g di principio attivo pari a circa 28% in peso di principio attivo sul peso totale di detto deposito.

In figura 1A si riporta la sezione trasversale ingrandita (150X) di uno dei suddetti depositi. In figura 1B si riporta il profilo di rilascio in vitro del principio attivo da uno dei suddetti depositi cilindrici.



**ESEMPIO 2**

Il fentanil citrato (50% in peso sul peso totale della composizione) avente le seguenti caratteristiche:

- contenuto in acqua residuo : 0,1%,
- acetone 1300 ppm ,
- cicloesano <100 ppm ,
- toluene <100 ppm
- purezza 99,6%,
- distribuzione granulometrica 1-60µm

è stato miscelato intimamente con PLGA (75% in peso sul peso totale della composizione, avente le seguenti caratteristiche:

- viscosità inerente 0.56dl/g misurata a 25°C in cloroformio (c=0,1g/dl),
- viscosità inerente 0,50 dl/g misurata a 25°C in cloroformio (c=0,5g/dl)
- Tg: 39,6°C

La miscela in polvere è stata quindi estrusa a 105°C. L'estruso ottenuto (1,5 mm di diametro) è stato quindi tagliato ad una lunghezza di 18 mm, dando luogo a 40 mg di un deposito cilindrico, contenente 20,7g di principio attivo pari a 50,2% in peso sul peso totale del deposito.

In figura 2 si riporta il profilo di rilascio in vitro del principio attivo da uno dei suddetti depositi cilindrici.

**RIVENDICAZIONI**

1. Composizioni per impianti sottocutanei contenenti almeno un principio attivo analgesico narcotico in associazione con acido polilattico-glicolico.
2. Composizione secondo la rivendicazione 1 in cui i principi attivi ad attività narcotica analgesica sono scelti tra morfina, morfinani agonisti dei recettori  $\mu$ , fenilpiperidine agoniste dei recettori  $\mu$ .
3. Composizioni secondo la rivendicazione 2 caratterizzata dal fatto che detti morfinani sono scelte nella classe costituita da levorfanolo ed etorfina.
4. Composizioni secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che dette fenilpiperidine agoniste dei recettori  $\mu$  sono scelti nella classe costituita da meperidina, fentanile e relativi sali farmaceuticamente accettabili e congeneri del fentanile
5. Composizioni secondo la rivendicazione 4 in cui i congeneri del fentanile sono scelti nella classe costituita da: sufentanil, alfentanil, lofentanil, carfentanil, remifentanil e loro sali farmaceuticamente accettabili.
6. Composizioni secondo la rivendicazione 4 contenente fentanil citrato.
7. Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6, caratterizzato dal fatto che il PLGA presenta peso molecolare medio compreso tra 50.000 e 150.000.
8. Composizioni secondo la rivendicazione 7, caratterizzate dal fatto che il PLGA ha un rapporto molare di unità di acido lattico/acido glicolico compreso tra 50/50 e 60/40 e peso molecolare compreso tra 50.000 e 100.000.

9. Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-8, caratterizzato dal fatto che il principio attivo è contenuto in concentrazioni preferibilmente comprese tra 20 e 50% ed il PLGA in concentrazioni comprese tra 80 e 50% in peso sul peso totale di detta composizione.

10. Composizioni secondo la rivendicazione 9, contenenti il principio attivo in concentrazioni comprese tra 30 e 40% in peso e il PLGA in concentrazioni comprese tra 70 e 60% in peso.

11. Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-10, caratterizzata dal fatto che il principio attivo presenta distribuzione granulometrica estremamente eterogenea.

12. Composizioni secondo la rivendicazione 11 caratterizzata dal fatto che le dimensioni delle particelle di principio attivo hanno dimensioni che variano da 1 a 60  $\mu\text{m}$ .

13. Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10, caratterizzato dal fatto che il principio attivo presenta distribuzione granulometrica omogenea.

14. Impianti sottocutanei ottenuti dalle composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-13.

15. Impianti sottocutanei secondo la rivendicazione 14, caratterizzati dal fatto che rilasciano il farmaco in almeno 1 mese.

16. Impianti sottocutanei secondo la rivendicazione 15, caratterizzati dal fatto che rilasciano il farmaco in periodi di tempo compresi tra 1 mese e 6 mesi.

17. Impianti sottocutanei secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 14-

16, caratterizzato dal fatto che presentano diametro compreso tra 1,0 e 1,7mm ed una lunghezza compresa tra 10 e 30 mm.

18. Impianti sottocutanei secondo la rivendicazione 17, caratterizzato dal fatto che presentano diametro compreso tra 1,3 e 1,5 mm e lunghezza compresa tra 15 e 24 mm.

19. Processo per preparare gli impianti sottocutanei secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 14-18, comprendente i seguenti stadi:

- a) un principio attivo ad attività narcotica analgesica viene miscelato a secco con PLGA,
- b) la miscela proveniente dallo stadio (a) viene sottoposta ad eventuale granulazione adoperando la minima quantità di solvente,
- c) la miscela proveniente da (a) o da (b) viene estrusa ed eventualmente tagliata e sterilizzata.

20. Processo secondo la rivendicazione 18, caratterizzato dal fatto che quando lo stadio (c) viene condotto con estrusore a pistone il processo non comprende lo stadio (b).

21. Processo secondo la rivendicazione 19, caratterizzato dal fatto che quando lo stadio (c) viene condotto in un estrusore a vite, detto processo comprende lo stadio (b).

22. Processo secondo la rivendicazione 21, caratterizzato dal fatto che lo stadio (b) viene condotto impiegando come solvente un solvente alcolico.

23. Processo secondo la rivendicazione 22, caratterizzato dal fatto che detto solvente alcolico è l'etanolo.

(ASE/pd)



3840PTIT

Notarbartolo & Gervasi S.p.A.

Milano, lì 26 Giugno 2003

p. MEDIOLANUM PHARMACEUTICALS LIMITED

Il Mandatario

  
Dr. ssa Gemma Gervasi

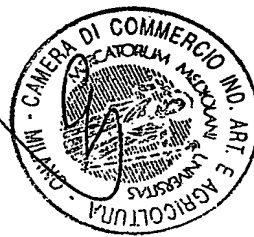
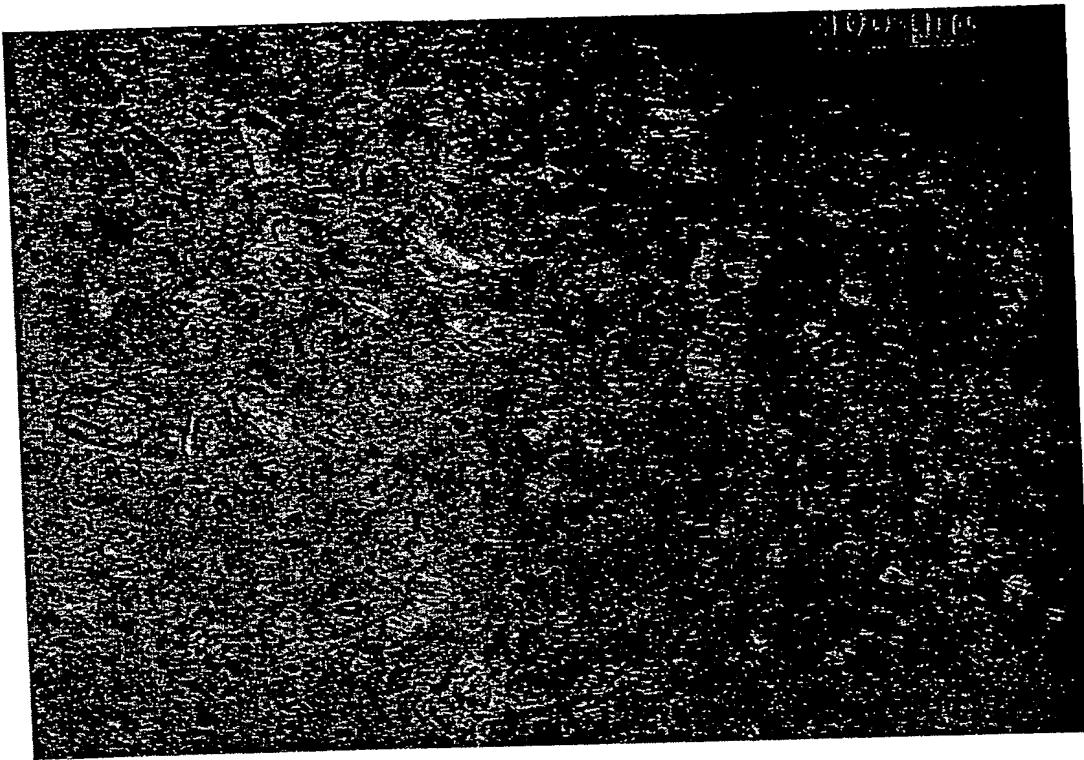
NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.





*[Handwritten signature]*

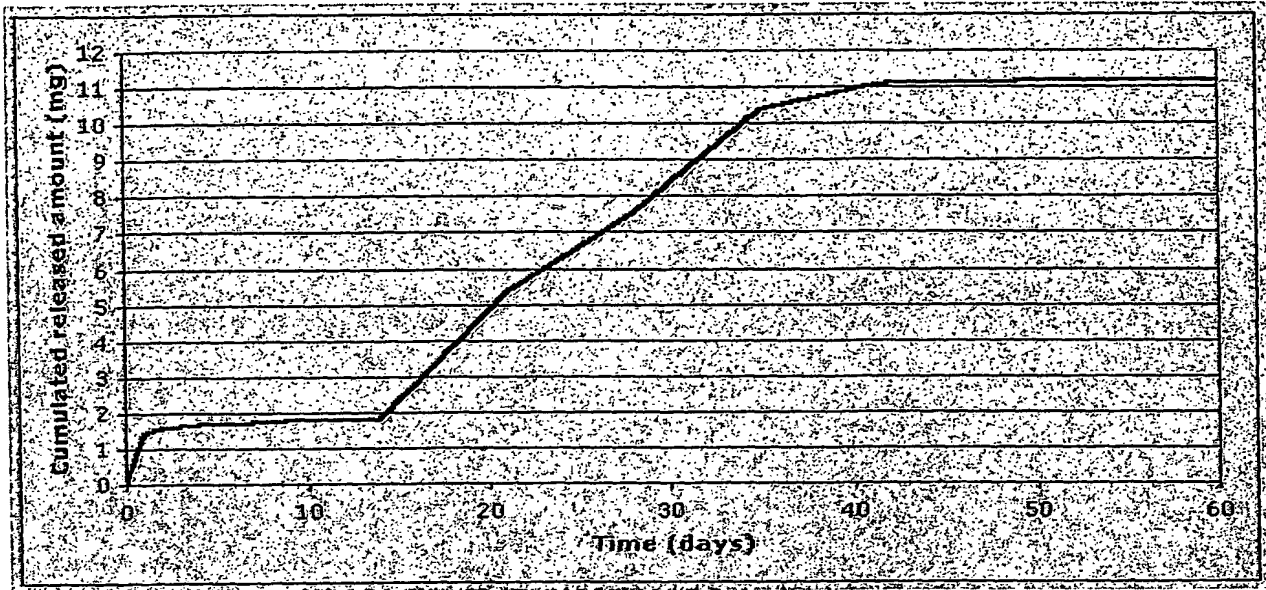
Fig.1A



2003A001300

*[Handwritten signature]*

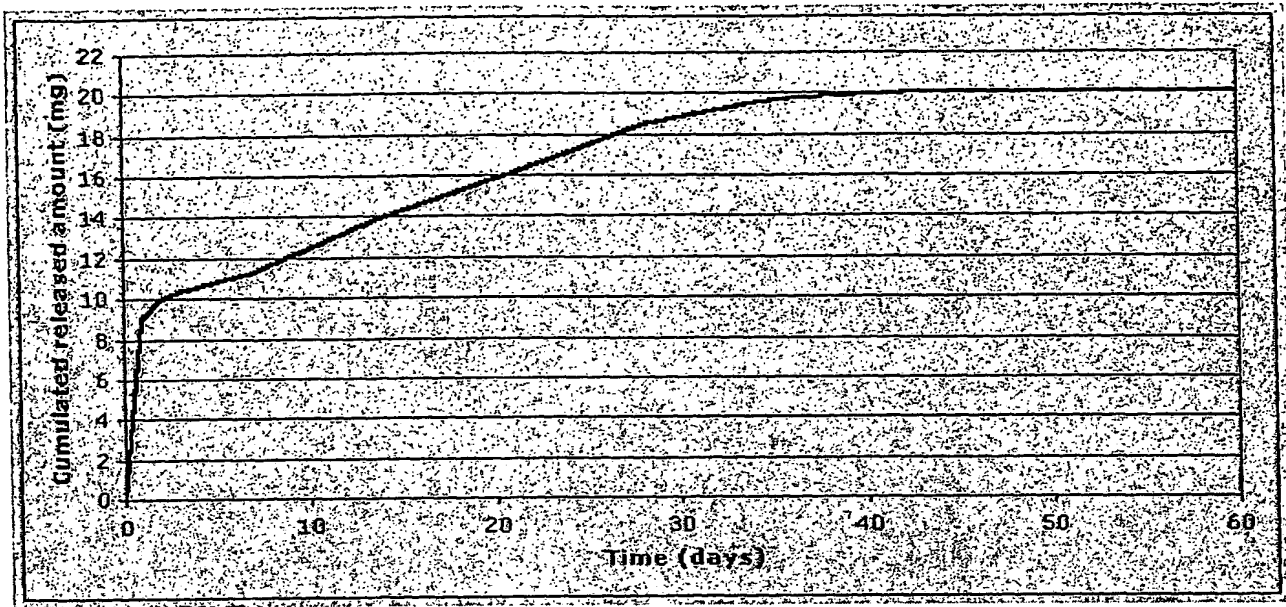
Fig.1B



2003A001300

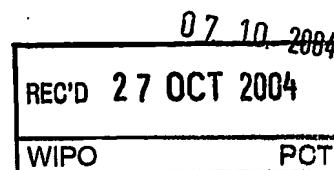
*Luciano Gervasi*

Fig.2



2003A001300

PCT/EP 2004/051230



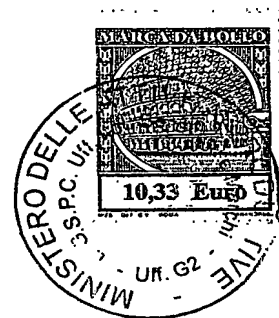
# Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:  
Invenzione Industriale N° MI 2003 A 001303 del 26.06.2003



Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

Roma, li..... **20 LUG. 2004** .....

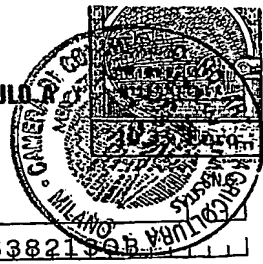
IL FUNZIONARIO

D.ssa Paola DI CINTIO

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE**  
**UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA**  
 DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO

**A. RICHIEDENTE (I)**

1) Denominazione MEDIOLANUM PHARMACEUTICALS LIMITED codice IE6382199B  
 Residenza BALLSBRIDGE, DUBLINO/IE  
 2) Denominazione \_\_\_\_\_ codice \_\_\_\_\_  
 Residenza \_\_\_\_\_

**B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.**

cognome nome Dr. Diego Pallini ed altri cod. fiscale \_\_\_\_\_  
 denominazione studio di appartenenza Notarbartolo & Gervasi S.p.A.  
 via C.so di Porta Vittoria n. 9 città Milano cap 20122 (prov) MI

**C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario**

via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ città \_\_\_\_\_ cap \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

**D. TITOLO**

classe proposta (sez/cl/sci) A61K gruppo/sottogruppo \_\_\_\_\_

Composizioni per impianti sottocutanei contenenti almeno un ormone steroideo  
per la terapia ormonale sostitutiva e per la contraccezione

**ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:**

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ N° PROTOCOLLO \_\_\_\_\_

**E. INVENTORI DESIGNATI**

cognome nome

cognome nome

1) MAURIAC Patrice 3) \_\_\_\_\_  
 2) MARION Pierre 4) \_\_\_\_\_

**F. PRIORITÀ**

allegato  
S/R

nazione o organizzazione tipo di priorità numero di domanda data di deposito  
 1) nessuna \_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 2) \_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**SCIoglimento RISERVE**  
 Data N° Protocollo

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione****H. ANNOTAZIONI SPECIALI**

nessuna

**DOCUMENTAZIONE ALLEGATA**

N. es.

Doc. 1) PROV n. pag. 13 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) ....  
 Doc. 2) PROV n. tav. 1 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) .....  
 Doc. 3) RIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale .....  
 Doc. 4) RIS designazione inventore .....  
 Doc. 5) RIS documenti di priorità con traduzione in italiano .....  
 Doc. 6) RIS autorizzazione o atto di cessione .....  
 Doc. 7) 1 nominativo completo del richiedente

**SCIoglimento RISERVE**  
 Data N° Protocollo  
 \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 confronta singole priorità  
 \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

8) attestati di versamento, totale Euro

Centoottantotto/51

COMPILATO IL 26/06/2003

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Diego Pallini

CONTINUA SI/NO NO

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI

*[Handwritten signature]*

obbligatorio

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MILANO codice 15151  
 VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MI2003A 001303 Reg. A.  
 L'anno DUEMILATRE, il giorno VENTISEI, del mese di GIUGNO

Il(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. 00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraripartato.

**I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE**

IL DEPOSITANTE



L'UFFICIALE ROGANTE  
MX G. SURACI

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2003A 001303 REG. A  
 NUMERO BREVETTO

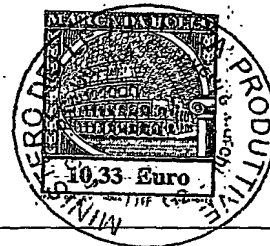
DATA DI DEPOSITO 26/06/2003  
 DATA DI RILASCIO

B. TITOLO

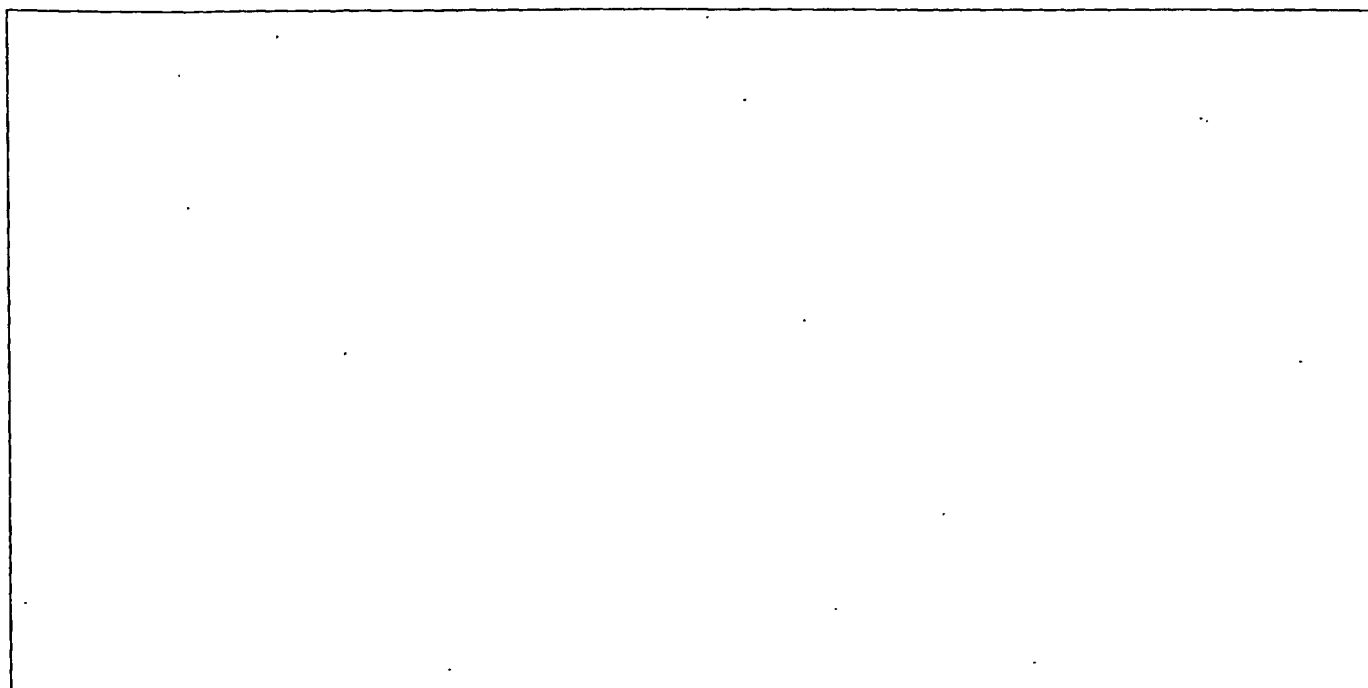
Composizioni per impianti sottocutanei contenenti almeno un ormone  
 steroideo per la terapia ormonale sostitutiva e per la contraccezione

L. RIASSUNTO

Composizioni per impianti sottocutanei contenenti almeno un ormone  
 steroideo in associazione con PLGA per la terapia ormonale  
 sostitutiva e per la contraccezione



M. DISEGNO



Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

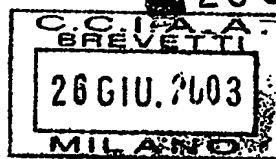
"Composizioni per impianti sottocutanei contenenti almeno un ormone steroideo in associazione con PLGA per la terapia ormonale sostitutiva e per la contraccezione"

a nome di: MEDIOLANUM PHARMACEUTICALS LIMITED

con sede in : BALLSBRIDGE, DUBLINO/ IE

inventori : MAURIAC Patrice, MARION Pierre

\*\*\*\*\*



#### CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda impianti sottocutanei contenenti almeno un ormone steroideo per la terapia ormonale sostitutiva e per la contraccezione.

#### STATO DELLA TECNICA

Gli estrogeni ed i progestinici sono ormoni di tipo endogeno in grado di produrre numerose azioni a livello fisiologico. Nelle donne tali tipi di ormoni agiscono sullo sviluppo puberale, mediante meccanismi di tipo neuroendocrino controllano l'ovulazione, la formazione degli organi riproduttivi, ed esercitano anche attività di considerevole entità a livello di metabolismo lipidico, minerale, proteico e dei carboidrati.

Molte caratteristiche dell'abitus femminile sono influenzate da questi ormoni. Le caratteristiche di base relative alla biosintesi, biotrasformazione e bio disposizione di questi agenti sono ben definite come pure i relativi recettori.

L'uso terapeutico degli estrogeni e dei progestinici è vasto in considerazione delle molteplici attività a livello fisiologico di tali ormoni.

I più comuni impieghi di tali ormoni sono rivolti alla terapia ormonale sostitutiva in donne in menopausa, e nella contraccezione, ma gli specifici composti ed i dosaggi sono sostanzialmente differenti nei suddetti impieghi. Sebbene i contraccettivi per uso orale siano impiegati per prevenire la gravidanza, esercitano effetti benefici che vanno al di là della contraccezione. Estrogeni naturali e sintetici sono somministrabili per via orale e parenterale.

Negli anni '60 e '70 gli estrogeni sono stati dapprima impiegati nella terapia sostitutiva ormonale ed in particolare per ridurre i sintomi vasomotori (le cosiddette "caldane"), le vaginiti, e l'osteoporosi. Negli anni '80 si è verificato che tale trattamento era associato ad un grande incremento nell'incidenza dei casi di carcinoma endometriale presumibilmente causato dalla continua stimolazione sull'endometrio causata dalla somministrazione di un estrogeno non antagonizzato. Questa scoperta ha portato all'impiego per tale tipo di terapia sia dell'estrogeno per i suoi effetti benefici, che del progestinico per limitare l'iperplasia endometriale.

La terapia ormonale sostitutiva che contempla l'impiego congiunto di un estrogeno e di un progestinico è pertanto raccomandata per la maggior parte delle donne con utero.

Per le donne con utero che non sono in grado di tollerare i progestinici e per quelle che presentano un alto rischio di malattie cardiovascolari la somministrazione di estrogeni da soli è preferibile.

Per le donne che hanno subito isterectomia, per cui il carcinoma endometriale non è quindi una preoccupazione, la terapia ormonale



sostitutiva prevede l'impiego del solo estrogeno a causa dei possibili effetti causati dalla somministrazione di progestinici.

Per quanto concerne la contraccezione allo stato attuale è contemplato l'uso del solo progestinico anche se la somministrazione più efficace e la più utilizzata attualmente che contempla l'associazione sia dell'estrogeno che del progestinico.

In ogni caso la somministrazione per via orale di ormoni steroidei per lunghi periodi di tempo, quale si verifica nella sopracitate terapie, comporta non pochi effetti collaterali.

Ad esempio è stato accertato che la somministrazione orale per lungo tempo di estrogeni nella terapia ormonale sostitutiva espone il fegato ad alte concentrazioni di estrogeno mediante circolazione portale e può causare un notevole incremento di contenuto di colesterolo nella bile.

Inoltre nel campo della contraccezione l'impiego di contraccettivi per uso orale può provocare il cancro al seno.

Per ovviare agli inconvenienti causati dalla somministrazione per lungo tempo di estrogeni per via orale in terapia ormonale sostitutiva, sono stati concepiti sistemi di somministrazione transdermica sotto forma di cerotti o anche di gel o creme.

Anche questo tipo di somministrazione presenta una serie di inconvenienti.

Ad esempio gli estrogeni che vengono somministrati in forma di cerotti transdermici da applicarsi sui glutei rilasciano il principio attivo in 3 giorni, con la conseguente necessità di applicazione di un nuovo cerotto. Ciò comporta una serie di inconvenienti dal momento che il relativo adesivo

del vecchio cerotto in genere a base alcolica non è rimuovibile in acqua, ma solo in alcol, e ciò causa anche irritazione della pelle. Esistono anche formulazioni a base di estrogeni in forma di gel, da applicarsi per via topica, ma anche queste presentano degli inconvenienti in quanto devono essere applicate ogni 12 ore ed inoltre è più difficile dosare il quantitativo di ormone.

Era sentita pertanto l'esigenza di disporre di un sistema di somministrazione alternativo di ormoni steroidei da impiegarsi per la terapia ormonale sostitutiva e per la contraccezione.

#### SOMMARIO DELL'INVENZIONE

La Richiedente ha ora inaspettatamente trovato che è possibile ovviare agli inconvenienti sopra citati somministrando i suddetti principi attivi per via sottocutanea.

In questo modo è infatti possibile rilasciare in maniera controllata il suddetto principio attivo per la terapia ormonale sostitutiva per periodi di tempo lunghi e decisamente superiori a quelli contemplati con il cerotto transdermico.

Inoltre la via di somministrazione sottocutanea di contraccettivi non presenta lo svantaggio di favorire la formazione di cancro al seno.

Pertanto oggetto della presente invenzione sono composizioni per impianti sottocutanei che comprendono almeno un ormone steroideo per la terapia ormonale sostitutiva o per la contraccezione in associazione con acido polilattico-glicolico (PLGA).

Ulteriore oggetto della presente invenzione sono gli impianti sottocutanei ottenuti da tali composizioni ed il processo per preparare i suddetti



A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'A. G.' or similar.

impianti sottocutanei che comprende i seguenti stadi:

- a) almeno un ormone steroideo viene miscelato a secco con PLGA
- b) si procede ad eventuale granulazione della miscela ottenuta nello stadio (a), per aggiunta della minima quantità di solvente,
- c) la miscela proveniente da (a) o da (b) viene estrusa ed eventualmente tagliata e sterilizzata.

#### DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Gli impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione preferibilmente rilasciano il principio attivo in un periodo di tempo di almeno 1 mese e ancora più preferibilmente in un periodo di tempo compreso tra 1 e 6 mesi.

L'assorbimento di tale principio attivo da parte dell'organismo con tale di tipo di formulazione è superiore al 70%, quindi di 3 ordini di grandezza superiore a quello dello stesso principio attivo somministrato per via orale.

Preferibilmente le composizioni per impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione contengono estrogeni di tipo steroideo scelti nella classe costituita da estradiolo, estradiolo valerato, estradiolo cipionato, estrone, estrone solfato.

Le composizioni oggetto della presente invenzione preferibilmente contengono progestinici scelti nella classe costituita da: progesterone, idrossiprogesterone caproato, medrossiprogesterone acetato oppure composti derivati del 19-nortestosterone quali ad esempio noretindrone, noretinodrel, norgestrel, desogestrel, norgestimate.

Il PLGA impiegato nelle composizioni oggetto della presente invenzione

ha preferibilmente peso molecolare medio compreso tra 50.000 e 150.000.

Il rapporto molare di unità di acido lattico /acido glicolico è preferibilmente compreso tra 50/50 e 95/5 e più preferibilmente tra 50/50 e 75/25 ed il peso molecolare è compreso tra 100.000 e 150.000.

Secondo una soluzione particolarmente preferita il PLGA impiegato per la presente invenzione ha un rapporto molare di unità di acido lattico/acido glicolico compreso tra 50/50 e 60/40 e peso molecolare compreso tra 50.000 e 100.000.

Secondo un'altra soluzione particolarmente preferita il PLGA impiegato per la presente invenzione ha un rapporto molare di unità di acido lattico/acido glicolico compreso tra 60/40 e 75/25 e peso molecolare compreso tra 100.000 e 150.000.

Le composizioni oggetto della presente invenzione preferibilmente contengono l'ormone steroideo in concentrazioni comprese tra 5 e 50% ancor più preferibilmente in concentrazioni comprese tra 10 e 40 % in peso sul peso totale della composizione e il PLGA in concentrazioni comprese tra 95 e 50% in peso ancor più preferibilmente tra 90 e 60 % in peso sul peso totale di detta composizione.

Il principio attivo può presentare sia un ampio intervallo di distribuzione granulometrica ovvero essere presente con dimensioni particellari estremamente eterogenee, oppure avere un intervallo di distribuzione granulometrica meno ampio e quindi avere una distribuzione granulometrica più omogenea.

Gli impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione hanno un



diametro preferibilmente compreso tra 1,0 e 4 mm più preferibilmente tra 1,5 e 2 mm ed una lunghezza compresa tra 10 e 30 mm più preferibilmente tra 15 e 24 mm.

Si riportano a scopo illustrativo ma non limitativo alcuni esempi di preparazione degli impianti sottocutanei secondo la presente invenzione ed i relativi rilasci in vitro.

Nel processo oggetto della presente invenzione lo stadio (b) ovvero la granulazione della miscela proveniente dallo stadio (a) viene effettuato solamente nel caso la successiva estrusione o stadio (c) del processo dell'invenzione venga effettuata in un estrusore a vite.

Se invece l'estrusione viene effettuato in un estrusore a pistone, questo stadio non è più necessario.

La granulazione viene in ogni caso effettuata con le procedure di tipo convenzionali e con attrezzature note in tecnica farmaceutica e con il quantitativo minimo di solvente, che nello specifico è preferibilmente l'etanolo.

Si riportano a scopo illustrativo ma non limitativo gli esempi di preparazione degli impianti sottocutanei oggetto dell'invenzione.

ESEMPIO 1: Impianto sottocutaneo a base di Levonorgestrel

25 g di levonorgestrel da farmacopea e 75 g di acido polilattico-glicolico (PLGA) avente le seguenti caratteristiche:

- rapporto molare DL lattide/glicolide 75/25,
- viscosità inerente misurata a 25°C in cloroformio (c=0,1 g/dl) 0,56 dl/g
- $T_g = 45,8^\circ\text{C}$ ,

sono stati miscelati intimamente a secco. La miscela così ottenuta è stata estrusa a 105°C. L'estruso così ottenuto del diametro di 2 mm è stato quindi tagliato per ottenere impianti sottocutanei di lunghezza di 20 mm che pesano ciascuno 80 mg.

ESEMPIO 2 Impianti sottocutanei contenenti medrossiprogesterone acetato.

25 g di medrossiprogesterone acetato da farmacopea sono stati miscelati con 75 g di acido polilattico-glicolico (PLGA) avente le seguenti caratteristiche:

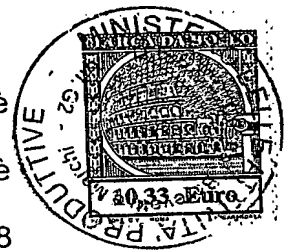
- rapporto molare DL lattide/glicolide 54/46,
- viscosità inerente misurata a 25°C in cloroformio (c=0,1 g/dl): 0,56 dl/g
- $T_g = 45,8^\circ\text{C}$ ,

sono stati miscelati intimamente a secco. La miscela così ottenuta è stata estrusa a 105°C. L'estruso così ottenuto del diametro di 1,5 mm è stato quindi tagliato per ottenere impianti sottocutanei di lunghezza di 18 mm che pesano ciascuno 40 mg.

ESEMPIO 3 Impianti sottocutanei contenenti levonorgestrel ed etinilestradiolo.

22,5 g di levonorgestrel e 2,5 g di etinil estradiolo da farmacopea sono stati miscelati con 75 g di acido polilattico-glicolico (PLGA) avente le seguenti caratteristiche:

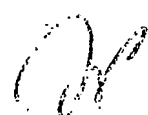
- rapporto molare DL lattide/glicolide 54/46,
- viscosità inerente misurata a 25°C in cloroformio (c=0,1 g/dl): 0,56 dl/g



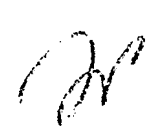
*Handwritten signature or initials.*

□  $T_g = 39,6^{\circ}\text{C}$ ,

sono stati miscelati intimamente a secco. La miscela così ottenuta è stata estrusa a  $105^{\circ}\text{C}$ . L'estruso così ottenuto del diametro di 1,5 mm è stato quindi tagliato per ottenere impianti sottocutanei di lunghezza di 18 mm che pesano ciascuno 40 mg.



## RIVENDICAZIONI

1. Composizioni per impianti sottocutanei comprendenti almeno un ormone steroideo per la terapia sostitutiva ormonale in donne in menopausa o per la contraccezione, in associazione con acido polilattico-glicolico (PLGA).
  2. Composizioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che rilasciano il principio attivo in un periodo di tempo di almeno 1 mese.
  3. Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 o 2, caratterizzate dal fatto che detti ormoni steroidei sono scelti nella classe costituita da estrogeni e progestinici o loro miscele.
  4. Composizioni secondo la rivendicazione 3, caratterizzate dal fatto che detti estrogeni sono scelti nella classe costituita da estradiolo, estradiolo valerato, estradiolo cipionato, estrone, estrone solfato.
  5. Composizioni sottocutanee secondo la rivendicazione 3, caratterizzate dal fatto che i progestinici sono scelti nella classe costituita da: progesterone, idrossiprogesterone caproato, medrossiprogesterone acetato e derivati del 19-nortestosterone.
  6. Composizioni secondo la rivendicazione 5, caratterizzata dal fatto che detti composti derivati del 19-nortestosterone sono scelti nella classe costituita da: noretindrone, noretinodrel, norgestrel, desogestrel, norgestimate.
  7. Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6, caratterizzate dal fatto che il PLGA impiegato nelle composizioni oggetto della presente invenzione ha peso molecolare medio compreso tra 50.000 e 150.000.
- 



8. Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-7, caratterizzate dal fatto che nel PLGA il rapporto di unità di acido lattico /acido glicolico è preferibilmente compreso tra 50/50 e 95/5.
9. Composizioni secondo la rivendicazione 8, in cui detto rapporto molare è compreso tra 50/50 e 75/25.
10. Composizioni secondo la rivendicazione 8 in cui detto rapporto molare è compreso tra 50/50 e 60/40 ed il peso molecolare di PLGA è compreso tra 50.000 e 100.000.
11. Composizioni secondo la rivendicazione 8 in cui detto rapporto molare è compreso tra 60/40 e 75/25 ed il peso molecolare di PLGA è compreso tra 100.000 e 150.000.
12. Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-11 contenenti l'ormone steroideo in concentrazioni comprese tra 5 e 50% e il PLGA in concentrazioni comprese tra 95 e 50% in peso sul peso totale di detta composizione.
13. Composizioni secondo la rivendicazione 12, caratterizzata dal fatto che dette concentrazioni dell'ormone steroideo sono comprese tra 10 e 40 % in peso e dette concentrazioni di PLGA sono comprese tra 90 e 60 % in peso calcolate sul peso totale di detta composizione.
14. Impianti sottocutanei ottenuti con la composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-13.
15. Impianti sottocutanei secondo la rivendicazione 14 aventi un diametro compreso tra 1,0 e 3 mm ed una lunghezza compresa tra 10 e 30 mm.
16. Impianti sottocutanei secondo la rivendicazione 15 aventi diametro

compreso tra 1,5 e 2 mm e lunghezza compresa tra 15 e 24 mm.

17. Processo per preparare gli impianti sottocutanei secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 14-16 comprendente i seguenti stadi:

- a) almeno un ormone steroideo viene miscelato a secco con PLGA,
- b) si procede ad eventuale granulazione della miscela ottenuta nello stadio (a), per aggiunta della minima quantità di solvente,
- c) la miscela proveniente da (a) viene estrusa ed eventualmente tagliata e sterilizzata.

18. Processo secondo la rivendicazione 17, caratterizzato dal fatto che quando lo stadio (c) viene condotto in un estrusore a vite, detto processo comprende lo stadio (b).

19. Processo secondo la rivendicazione 18, caratterizzato dal fatto che lo stadio (b) viene condotto impiegando come solvente un solvente alcolico.

20. Processo secondo la rivendicazione 19, caratterizzato dal fatto che detto solvente alcolico è l'etanolo.

21. Processo secondo la rivendicazione 17, caratterizzato dal fatto che quando lo stadio (c) viene condotto in un estrusore a pistone detto processo non contempla lo stadio (b).

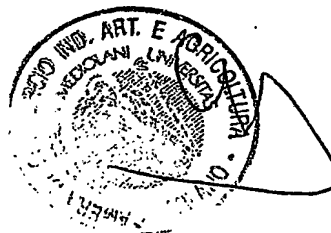
Milano, li 26 Giugno 2003

p. MEDIOLANUM PHARMACEUTICALS LIMITED

Il Mandatario

  
Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**